

## ホルモンによるウサギ子宮多糖体代謝の調節

著者	遠藤 正彦
号	483
発行年	1968
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18452">http://hdl.handle.net/10097/18452</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      えん                      どり                      まさ                      ひと  
遠                      藤                      正                      彦

学 位 の 種 類                      医                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      医   博   第   4   8   3   号

学位授与年月日                      昭 和   4   3   年   3   月   2   6   日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 1 項該当

研究科専門課程                      東北大学大学院医学研究所  
( 博士課程 ) 生理学専攻

学位論文題目                      Hormonal Control of Polysaccharide  
Metabolism in Rabbit Uteri.  
( ホルモンによるウサギ子宮多糖体代謝の調節 )

( 主 査 )

論文審査委員   教授   吉   沢   善   作   教授   菊   地   吾   郎

教授   立   木   蔚

## 論 文 内 容 要 旨

代謝調節に果すホルモンの役割の重要なことはよく知られている。しかし、多糖体、特にムコ多糖体代謝のホルモンによる調節機構はよくわかっていない。ホルモン支配下に、最も著しい変化を示す子宮についても、主に、蛋白質、核酸、水分、電解質、並びに、グリコーゲンなどの代謝に関する研究がなされてきたにすぎず、多糖体全般についての研究は少い。本研究は、ウサギの子宮を用い、多糖体生合成の前駆体である糖ヌクレオチド、および、それより形成されるポリマーが、エストロゲンと、プロゲステロンの支配下に、どのような変動を示すかを調べ、これらのホルモンによる、多糖体代謝の調節機構を解明する手がかりを得ようとして、実施されたものである。

実験はまず、生后約1年(体重約3 Kg)の雌ウサギの卵巣を剔出し、1ヶ月間飼育したものを control (Cと略記)とした。一方、これと同じ条件の動物に、安息香酸エストラジオール 0.2mgを、24時間おきに3回筋注したものを、エストロゲン処置ウサギ(ESと略記)とし、続いて、ESにプロゲステロン5mgを、24時間おきに2回筋注したものを、プロゲステロン処置ウサギ(PGと略記)とした。次に、これらの実験動物を屠殺、直ちに子宮をとり出してスライスとし、KREBS-RINGER の phosphate buffer (pH 7.3)中で、L-cysteine 及び EDTA の存在下、U-<sup>14</sup>C グルコースと 37℃、2時間インキュベートした。反応終了後、エタノールを終濃度 80% になるように加えて煮沸し、得られたエタノール可溶画分から糖ヌクレオチドを、不溶画分から多糖体を、常法に従い分離精製した。即ち、エタノール可溶画分は濃縮後、透折し、透折性の低分子化合物を活性炭に吸着させ、それからアンモニア性 50% エタノールで溶出される画分を集めた。更に、個々の糖ヌクレオチドの分離精製は、イオン交換クロマトグラフィー (Dowex-1 X 8、ギ酸型を使用) やペーパークロマトグラフィー、及び、ろ紙電気泳動法などにより、効果的に実施した。一方、エタノール不溶画分は、蛋白分解酵素(トリプシン、プロナーゼ)で消化後、TCA(トリクロール酢酸)で処理し、TCA 可溶画分を透折、非透折物をエタノールで沈澱させ、粗多糖体を得た。これは更に、イオン交換クロマトグラフィー (Dowex-1 X 2、クロライド型を使用) を行つて細分画し、5つの多糖体画分を得た。この各画分は、ゲルろ過 (Sephadex G-200、を使用) 法や、ろ紙電気泳動法等により、更に精製した。

結果を要約すると、ウサギ子宮から、多糖体生合の前駆体(糖ヌクレオチド)として、GDP-マンノース (Man), UDP-グルコース (Glc), UDP-ガラクトース (Gal), UDP-グルクロン

酸 (GA) , 及び, UDP-N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) を分離同定した。次に, これらにとりこまれた<sup>14</sup>Cの比放射活性をしらべたところ, ES群ではC群に比べ, 比活性は約4倍高く, 又PG群のものはいずれも, C群のその2~3倍高かった。このことから, 糖ヌクレオチドの合成系は, エストロゲンによつて活性化されるが, プログステロンによつては不活性化されることがわかつた。更に, C, ES, PG, 各群における, UDP-Glc, UDP-Gal, UDP-GAの比活性の変動はほぼ平行し, 且つ他の比活性の変動より大であつた。このことは, 糖ヌクレオチドの合成系に対するホルモン支配が必ずしも同じようではないことを示す。一方, ES群では, 総体的に糖ヌクレオチド量が増加していたことから, エストロゲンは, 細胞内の糖ヌクレオチドのプール大きさにも影響を与えるものと考えられた。

次に, 多糖体に関しては次の知見を得た。まず, 臓器湿重量当りの総多糖体量は, C群に比しES群では約2倍, PG群ではやや低く, 又, 総多糖体の比放射活性は, C群に比して, ES群では3倍, PG群では2倍の増加を示した。その内容をみると, エストロゲンにより, グリコーゲン, 中性ムコ多糖体, 酸性ムコ多糖体のすべてが増量したが, 特にグリコーゲンと酸性ムコ多糖体の増量が著しかつた。又, プログステロンにより, いずれの多糖体も減量したが, 特に中性ムコ多糖体はC群より低いレベルまでさがつた。これらのことも, 多糖体間に, それぞれの代謝に対するホルモン支配の差があるものと推定される。一方, とりこまれた<sup>14</sup>Cについてみると, その60~80%はグリコーゲンに見出され, 酸性ムコ多糖体への<sup>14</sup>Cのとりこみは少なかつた。しかし, 中性ムコ多糖体へのとりこみは, かなり認められた。この中性ムコ多糖体に特異的なことは, PG群がES群に比して, 臓器当り約1/2の含量であつたにも拘らず, 比放射活性は, 逆に, より高い値を示したことである。このことは, 中性ムコ多糖体の合成と分解のバランスに対するプロゲステロンの特異的支配を示すものと云えよう。類似の傾向は, 酸性ムコ多糖体についても見られた。一方, 多糖体にとりこまれた<sup>14</sup>Cの大部分は, その構成成分糖としてのヘキソースに見出された。これは, グリコーゲンのグルコースに限らず, 他の中性ムコ多糖体や, 酸性ムコ多糖体の構成成分についても同様であつた。このことは, 最近酸性ムコ多糖体にも, ヘキソースの存在が確認されているので, その生合成機構を解明する一つの手がかりを与えるものといえよう。

## 審 査 結 果 の 要 旨

多糖体代謝のホルモンによる調節機構はよくわかっていない。本研究は、この問題を解明するため、estrogenとprogesteroneによつて劇的変化を示す子宮を用い、多糖体およびその前駆体である糖ヌクレオチドの代謝に対する、両ホルモンの影響をしらべたものである。

著者は、卵巢別出ウサギを用い、estrogen処理群(ES)、progesterone処理群(PG)、並びにcontrol群(C)より子宮をとり出し、glucose-U-<sup>14</sup>Cとインキュベートした後、次の糖ヌクレオチドと多糖体画分を、クロマト法や電気泳動法で分離精製した。即ち、糖ヌクレオチドとしては、GDP-mannose (Man)、UDP-glucose (Glc)、UDP-galactose (Gal)、UDP-glucuronic acid (GlcUA)およびUDP-N-acetylglucosamine & N-acetylgalactosamine (GlcNAc)を分離同定した。又、多糖体としては、glycogen画分、neutral mucopolysaccharide画分、hyaluronic acid画分、heparitin sulfate画分およびchondroitin sulfate画分を得た。そして、個々の糖ヌクレオチドおよび多糖体画分につき、各群におけるその量と放射活性の比較検討を行った。

結果として、estrogenによりいづれの糖ヌクレオチドのプールも拡大したが、progesteroneによつてはcontrolレベルまで低下するもの(GDP-Man, UDP-Glc, UDP-Gal, UDP-GlcUA)と、殆んど影響をうけないもの(UDP-GlcNAc)があることを示した。しかし、前者においても、PGにおけるturnover rateはCの約2倍になつてゐることを明らかにした。そして、両ホルモンによる糖ヌクレオチドの調節機構には類似のタイプと、全く異つたタイプの存在することを述べた。次に、estrogenによつて多糖体の代謝は、上述の糖ヌクレオチドの場合よりも遙かに活性化されること、又progesteroneはそのレベルを或程度下げる効果を示すが、両ホルモンの影響は、各多糖体画分について著しく異つておつたことから、個々の多糖体には、それぞれ特異的な代謝調節機構が存在するものと推定した。

以上の研究は、従来殆んど不明であつた、多糖体生合成の前駆体としての糖ヌクレオチドの代謝、並びに多糖体特にムコ多糖体の代謝に対する、ホルモンの調節機構に重要な手がかりを与えたもので、その貢献は甚だ大である。

よつて本論文は学位を授与するに値する。